

RINGKASAN

Pembentukan Kokristal Asiklovir Dengan Menggunakan Koformer Asam Suksinat Yang Dibuat Dengan Metode Penguapan Pelarut (Menggunakan Tiga Jenis Pelarut Yang Berbeda Yaitu Etanol, Asam Asetat Glasial, dan HCl 0,1 N)

Hilya Nur Imtihani

Asiklovir merupakan antiviral yang penting dan banyak digunakan oleh penderita herpes simpleks dan *varicellar* karena selektivitas tinggi dan sitotoksitas rendah (Bruni *et al.*, 2013). Akan tetapi asiklovir memiliki masalah terkait sifat fisiknya yaitu kelarutannya yang rendah dalam air dan permeabilitas yang juga rendah sehingga diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas IV (Sarkar and Rohani, 2015).

Dalam proses peningkatan sifat kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas suatu obat, teknik rekayasa kokristalisasi merupakan interaksi obat dengan eksipien koformer yang telah banyak dikembangkan (Masuda, 2012). Prinsip kokristal adalah suatu komponen molekul yang terdiri dari bahan aktif dan senyawa kedua yang disebut sebagai *co-crystal former* atau koformer dengan mayoritas dasar strategi desain kokristal adalah ikatan hidrogen. Teknik kristalisasi ini dapat memodifikasi sifat fisikokimia dari API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) sehingga aktivitas intrinsik molekul obat yang baik dapat dipertahankan (Allam, 2013).

Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini ada tiga macam yaitu etanol, asam asetat glasial dan HCl 0,1 N. Pemilihan ketiga pelarut ini didasarkan pada kemampuan melarut bahan aktif asiklovir dan koformer asam suksinat di dalam pelarut tersebut. Etanol dan asam asetat glasial merupakan pelarut yang umum digunakan dalam area industri farmasi dan termasuk ke dalam klasifikasi pelarut dengan toksisitas yang rendah (Grodowska and Parczewski, 2010), sedangkan pelarut HCl 0,1 N dipilih karena kedua bahan, yaitu asiklovir dan asam suksinat sama-sama dapat larut dalam larutan asam (Sweetman, 2009). Pertimbangan kelarutan tersebut menjadi salah satu dasar dalam keberhasilan terbentuknya kokristal.

Pada proses pembuatan kokristal ini, diawali dengan pembuatan diagram fasa sistem biner dengan perbandingan b/b asiklovir- asam suksinat (0:10), (1:9), (2:8), (3:7), (4:6), (5:5), (6:4), (7:3), (8:2), (9:1), (10:0). Berdasarkan hasil DSC campuran fisik pada pembuatan diagram fase sistem biner tersebut maka didapatkan hasil bahwa terbentuknya kokristal terjadi pada campuran fisik titik 5 atau pada perbandingan molar (5:5) atau (1:1) dengan titik leleh sekitar 168,62-173,58°C.

Uji karakterisasi dilakukan pada sampel asiklovir, campuran fisik asiklovir-asam Suksinat dan tiga jenis kokristal dari pelarut etanol, asam asetat glasial dan HCl 0,1N. Pada uji karakterisasi pertama yaitu analisis difraksi PXRD, didapatkan bahwa kokristal dengan pelarut etanol terbentuk tiga puncak baru yang memiliki intensitas yang besar yaitu pada sudut 2θ 5,9134° (int = 79,35%) ; 9,1645° (int = 16,81%) dan 13,4044° (int = 13,99 %). Sedangkan untuk kokristal

dengan pelarut asam asetat glasial terbentuk satu puncak baru dengan intensitas yang besar yaitu pada sudut $2\theta = 5,9263^\circ$ (int = 10,18%) dan untuk kokristal dengan pelarut HCl 0,1 N terbentuk satu puncak baru dengan intensitas yang besar yaitu pada sudut $2\theta = 9,6011^\circ$ (int = 28,26%). Munculnya intensitas baru pada sudut 2θ atau hilangnya intensitas pada sudut 2θ dibandingkan dengan bahan murninya menunjukkan terbentuknya kokristal pada ketiga jenis pelarut tersebut.

Uji karakterisasi analisis termal dengan menggunakan DSC menunjukkan termogram data hasil DSC yang menggambarkan bahwa titik lebur terbentuknya kokristal asiklovir-asam suksinat dengan pelarut etanol pada suhu $175,84^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -1,86 \text{ Jg}^{-1}$). Kemudian titik lebur dengan pelarut asam asetat glasial pada suhu $178,41^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -0,14 \text{ Jg}^{-1}$) sedangkan dengan pelarut HCl 0,1 N memiliki titik lebur $156,75^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -23,53 \text{ Jg}^{-1}$). Titik lebur asiklovir sendiri yaitu $253,53^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -154,15 \text{ Jg}^{-1}$).

Analisa infra merah dengan FTIR dilakukan pada rentang bilangan gelombang $4000 - 450 \text{ cm}^{-1}$. Hasilnya bahwa pembentukan interaksi asiklovir dengan asam suksinat dapat diperlihatkan oleh adanya pergeseran nilai bilangan gelombang gugus fungsi misalnya pada gugus N-H amida/amina yang pada asiklovir memiliki bilangan gelombang 3440 cm^{-1} , pada kokristal dengan pelarut etanol dan asam asetat glasial bergeser lebih besar menjadi 3442 cm^{-1} dan pada kokristal dengan pelarut HCl 0,1 N bergeser lebih kecil menjadi 3393 cm^{-1} . Begitu pula dengan gugus fungsi lain yang bilangan gelombangnya hampir semua bergeser jika dibandingkan dengan bahan murninya.

Analisa mikrofotografi dengan menggunakan SEM, dilakukan pada dua perbesaran yaitu 2500X dan 5000X. Dalam mikrofotografi tersebut terlihat morfologi dari masing-masing sampel yang diteliti. Berdasarkan hasil SEM tersebut menunjukkan bahwa terjadi perubahan fotomikrograf dari setiap bahan dan padatan yang terbentuk dari bentuk balok yg dominan besar menjadi bentuk kristal jarum yang mengecil.

Uji disolusi dilakukan selama 45 menit di dalam dapar fosfat pH 6,8 suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan alat disolusi Erweka DT70 menggunakan metode *paddle* pada 50 rpm. Hasilnya bahwa efisiensi disolusi (ED_{45}) kokristal dengan pelarut etanol dan asam asetat glasial memiliki nilai yang sama yaitu 92,96 % dan nilai ini lebih besar dari asiklovir (84,48 %) dan campuran fisiknya (86,73). Sedangkan kokristal dengan pelarut HCl 0,1 N memiliki nilai efisiensi disolusi yang buruk yaitu 48,19 % di bawah asiklovir dan campuran fisiknya. Data hasil pemeriksaan uji disolusi (ED_{45}) kemudian dianalisis secara statistik dengan metode analisis varian (ANOVA *oneway*). Analisis dilakukan pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$). Dari hasil analisis statistik data efisiensi disolusi (ED_{45}) kelima sampel didapatkan nilai *sig.* $0,000 < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna antar sampel penelitian yaitu asiklovir dan campuran fisik dengan ketiga kokristal.

Berdasarkan hasil dari penelitian ini diketahui bahwa asiklovir dengan koformer asam suksinat menggunakan metode penguapan pelarut dari tiga macam pelarut yaitu etanol, asam asetat glasial dan HCl 0,1 N mampu membentuk kokristal dengan karakteristik dan laju disolusi yang meningkat untuk kokristal etanol dan asam asetat glasial tetapi menurun pada kokristal HCl 0,1 N dibandingkan dengan asiklovir dan campuran fisiknya.

ABSTRACT

Cocrystallization Of Acyclovir With Succinic Acid As Coformer Prepared By Solvent Evaporation Technique
(Used Three Different Solvents that is Ethanol, Acetic Acid Glacial, And HCl 0,1 N)

Hilya Nur Imtihani

Acyclovir is one of the most important antiviral drug used today that have several problems with its physical properties. The aim of this study is to prepared cocrystal of acyclovir with succinic acid as coformer to improve the physical properties of the drug especially its dissolution rate. Screening for formation of cocrystals was conducted with various solvent with the used of the solvent evaporation-crystallization method that is ethanol, acetic acid glacial and HCl 0,1 N. The potential cocrystalline phase were characterized by PXRD, DSC, FTIR and SEM. The dissolution test was conducted using Spectrophotometry UV method with $\lambda = 252.04$ nm. The screening indicated that acyclovir formed novel cocrystals with succinic acid in the three different solvents. PXRD profile show that there is three puncaks in ethanol cocrystal in angle 2θ 5.9134° (int = 79.35%) ; 9.1645° (int = 16.81%) and 13.4044° (int = 13.99 %). For acetic acid glacial and HCl 0,1 N cocrystal there is one puncak in angle 2θ 5.9263° (int = 10.18%) and 9.6011° (int = 28.26%). In analysis diffractogram DSC formed ethanol cocrystal with melting point 175.84°C ($\Delta H = -1.86 \text{ Jg}^{-1}$). The melting point of acetic acid glacial cocrystal is 178.41°C ($\Delta H = -0.14 \text{ Jg}^{-1}$) and HCl 0,1 N cocrystal is 156.75°C ($\Delta H = -23.53 \text{ Jg}^{-1}$). The dissolution rate of the cocrystals measured by the efficiency disolution (ED_{45}) that considerable faster than that pure acyclovir and the physical mixtures (ACV-SA). On the result of FTIR analysis there is changes of the wavenumber that indicated that there is cocrystal formed. And for SEM analysis, morphology of cocrystals was different than the original materials. In dissolution test, ethanol and acetic acid glacial cocrystals have better efficiency dissolution (ED_{45}) (92.96 %) than the acyclovir ED_{45} (84.48 %). But HCl 0,1 N cocrystal has lower ED_{45} than acyclovir that is 48.19 %. We successfully improved the physical properties and dissolution rate of acyclovir by cocrystallization using ethanol and acetic acid glacial solvents.

Keywords : Cocrystallization, acyclovir, succinic acid, solvent evaporation, solvent, characterization, dissolution rate.